

2 内分泌攪乱化学物質と生殖異常

高桑 好一・田中 憲一

新潟大学大学院医歯学総合研究科
(産婦人科)

Endocrine Disrupting Chemicals and Reproductive Failures

Koichi TAKAKUWA, M.D. and Kenichi TANAKA, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

内分泌攪乱化学物質の人体への影響, 特に生殖現象への影響を考察するためレビューを行った. 第一に内分泌攪乱化学物質と妊娠との関連性については以下のことがいえる. (1) 大量摂取では, 催奇形性が認められる (2) 動物実験により, 母体に影響を与えない少量投与により, 胎仔に口蓋裂, 水腎症などが発症する可能性がある (3) 動物実験により, 妊娠率の低下, 流・死産の増加が認められる. 第二に内分泌攪乱化学物質のホルモン (エストロゲン) 作用については (1) 動物実験により, 母獣の摂取により雄仔の精子減少, 女性化傾向などが認められる (2) 内分泌攪乱化学物質が子宮内膜症の発症要因である可能性がある. ただし, これらはいずれも動物実験による結果であり, ヒトに対しても類似の影響が推察されるものの, その実態については今後の研究課題であるものと判断された.

キーワード: 内分泌攪乱化学物質, 環境ホルモン, 生殖異常, 子宮内膜症

はじめに

内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン, Endocrine disrupting chemicals, 以下 EDCs) は主としてダイオキシン類を意味し, ポリ塩化ジベンゾ-p-ジオキシン (PCDD), ポリ塩化ジベンゾジフラン (PCDF) などが含まれる.

EDCs と生殖異常を考える場合, EDCs の催奇形性あるいは胎児毒性と, EDCs のホルモン作用

による生殖異常の発症を考慮する必要がある. 本稿においては, これらについて文献的なレビューを行うこととする.

妊娠に対する EDCs の影響

1. 催奇形性物質としての EDCs

妊娠婦人が EDCs を大量に摂取した場合の悪影響については, カネミ油症事件, 台湾油症事件

Reprint requests to: Koichi TAKAKUWA, M.D., Ph.D.
Department of Obstetrics and Gynecology
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科 (産婦人科)
高桑 好一

などにより明らかである。すなわち、ポリ塩化ジベンゾジフラン（PCDF）を多く含む PCB が混入した米糠油を摂取した結果、胎児では胎内死亡、発育遅延、骨格奇形などが認められ、また出生児には成長障害、行動上の問題、聴力障害などが認められた。

一方、大量摂取ではない場合の影響については、いくつかの動物実験の成績が報告されている。1990年、Coutureらは、2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) を妊娠マウスに投与した実験結果を報告した¹⁾。投与量 0–24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を妊娠 6, 8, 10, 12, 14 日に投与し、妊娠 18 日目に屠殺、胎仔の異常の有無を観察した。この結果、第一に、6 日目に 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の 2, 3, 7, 8-TCDD を投与された群で、胎仔死亡の増加を観察した。また、6–12 日目に投与された群では、投与量が多い程、口蓋裂の発生が高度であることを認め、さらに、胎仔水腎症が投与日、投与量に拘わらず観察され、特に 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与では、ほぼ 100% に観察された。彼等は、レビューの中で、TCDD のマウスに対する投与により口蓋裂、水腎症、胸腺低形成が胎仔に生じ、これらは、いずれも、母体に影響を及ぼさない量で発現することを指摘している²⁾。一方、Abottらは、マウスの口蓋に Ah (Aromatic hydrocarbon) 受容体が発現していることを指摘し³⁾、ダイオキシン、ジベンゾフラン、コプラナー PCB などいずれも Ah 受容体と結合し、かつ、いずれも口蓋裂を惹起せしめることから、Ah 受容体が口蓋裂の発生に関与していると推察している。

2. EDCs による催奇形性以外の妊娠に与える影響

1979年、Murrayらは、3世代のラットに 2, 3, 7, 8-TCDD を投与した⁴⁾。この結果、F0 では 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の投与で、妊娠率の低下、胎仔体重の低下が観察された。また、F1, F2 では 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の投与で、妊娠率の低下、胎仔体重の低下が観察された。これらのことから、2, 3, 7, 8-TCDD が胎仔の発育のみでなく、出生後の生殖能力にも影響を与える可能性を指摘した。一方 Allen らは、アカゲザルを 2, 3, 7, 8-TCDD,

50ng/kg/day を含む飼料で 7 か月間飼育し、その妊孕性を検討した⁵⁾。この結果、8 頭のうち 6 頭が妊娠したが、4 頭は流産あるいは死産、1 頭は未熟児を出産、1 頭のみが正常産という結果を得た。このことから EDCs が妊孕性の悪化に関与することを指摘した。

EDCs による生殖機能への影響

EDCs による生殖機能への影響を考える場合、EDCs のエストロゲン類似作用が問題となる。すなわち、EDCs の摂取による雄の生殖機能への影響が問題となるが、これについては、Mably らの報告がある⁶⁾。彼らは、妊娠 15 日例の Holzmann ラットに 2, 3, 7, 8-TCDD を経口的に 1 回投与し、雄の出生仔の生殖機能を検討した。この結果、出生仔において、生殖器官、精子数の減少を観察し、またその後の性行動の脱男性化や女性化、LH 分泌パターンの女性化を観察し、EDCs が、雄胎仔の女性化と関連することを指摘した。

一方、EDCs の生殖異常に与える影響として注目されているものに、子宮内膜症の発症への関与がある。子宮内膜症とは、子宮内膜類似組織が、正常子宮内膜層以外で増殖・発育する病態であり、若年女性に多く見られる。症状として最も多いものは、月経随伴症状であり徐々に増強する月経痛、過多月経などが認められる。一方、不妊症の原因の 20% 位を占めるといわれ、産婦人科領域では重要な疾患であるが、その発症原因については現在までのところ十分には解明されていない。この発症要因として、EDCs の関与が考えられている。これに関する報告が、1993年 Rier らによりなされた⁷⁾。彼らは、アカゲザルに対して 2, 3, 7, 8-TCDD (5ng/kg, 25ng/kg) を含んだ飼料を 4 年間投与し、投与終了後、10 年目に腹腔鏡により腹腔内を観察し、子宮内膜症発症の有無を検討した。その結果、表 1 に示されたように、25ng/kg を投与された群では、7 例中 6 例 (86%) に子宮内膜症が発症し、コントロール群に比較し、有意に高率であった。このことから、子宮内膜症の発症要因として EDCs の影響が推察された。そ

表1 Rier SE, et al.による赤毛ザルの実験結果
(Fundamental Applied Toxicology, 1993)

投与量	対象数	子宮内膜症		進行期別			
		無	有	I	II	III	IV
0 (対照群)	6	4(67%)	2(33%)	2	0	0	0
5ng/kg	7	2(29%)	5(71%)	2	0	2	1
25ng/kg	7	1(14%)	6(86%)	0	1	1	4

(進行期はrevised American Fertility Society分類による)

の後 Mayani らは子宮内膜症患者において非子宮内膜症患者に比較し、血中ダイオキシン濃度が高値であることを報告⁸⁾、Cummings らは妊娠マウスにダイオキシン類を投与し胎仔に子宮内膜症が発症することを報告し⁹⁾、いずれも Rier らの指摘を支持する報告を行っている。一方、Arnold らはサルに対する PCB 投与で子宮内膜症が増加しないこと¹⁰⁾、また Lebel らが子宮内膜症症例において各種有機塩素量に異常を認めないこと¹¹⁾、など否定的な報告を行っており、結論は得られていない状況である。

おわりに

EDCs の生殖現象に与える影響についてのレビューを行った。EDCs の大量摂取が妊娠婦人に悪影響を与えることは明らかである。一方、少量摂取に関しては、動物実験により、妊孕性および胎仔に対する悪影響、女性ホルモン類似作用による影響などが認められるものの、ヒトに対する影響については今後の研究課題であるものと判断される。

参考文献

- 1) Couture LA, Harris MW and Birnbaum LS: Characterization of the peak period of sensitivity for the induction of hydronephrosis in C57BL/6N mice following exposure to 2, 3, 7, 8-tetra-chlorobenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 15: 142-150, 1990.
- 2) Couture LA, Abott BD and Birnbaum LS: A critical review of the developmental toxicity and teratogenicity of 2, 3, 7, 8-tetrachlorobenzo-p-dioxin: Recent advances toward understanding the mechanism. *Teratology* 43: 619-627, 1990.
- 3) Abott BD, Perdew GH and Birnbaum LS: Ah receptor inn embryonic mouse palate and effects of TCDD on receptor expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 126: 16-25, 1994.
- 4) Murray FJ, Smith FA, Nitschke KD, Humiston CG, Kochiba RJ and Schwetz BA: Three generation reproduction study of rats given 2, 3, 7, 8-tetrachlorobenzo-p-dioxin (TCDD) in the diet. *Toxicol Appl Pharmacol* 50: 241-252, 1979.
- 5) Allen JR, Barsotti DA, Lambrecht LK and Van Miller KP: Reproductive effects of halogenated aromatic hydrocarbons on nonhuman primates. *Ann NY Acad Sci* 320: 419-425, 1979.
- 6) Mably TJ, Moore RW and Peterson RE: In utero and lactational exposure of male rats to 2, 3, 7, 8-tetrachlorobenzo-p-dioxin: 1. Effects on androgenic status. *Toxicol Appl Pharmacol* 114: 97-107, 1992.
- 7) Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP and Becker JL: Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetra-chlorobenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 21: 433-441, 1993.
- 8) Mayani A, Barel S, Soback S and Almagor M: Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 12: 373-375, 1997.
- 9) Cummings AM, Hedges JM and Birnbaum IS: Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci* 52: 45-49, 1999.
- 10) Arnold DL, Nera EA, Stapley R, Tolnai G, Claman P, Hayward S, Tryphonas H and Bryce F: Prevalence of endometriosis in rhesus monkeys ingesting PCB: Review and evaluation. *Fundam Appl Toxicol* 31: 42-55, 1996.
- 11) Lebel G, Dodin S, Ayotte P, Marcoux S, Ferron LA and Dewailly E: Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 69: 221-228, 1998.